

ヘオホーバイドによる光過敏症成立とそのメカニズム

著者	磯部 明彦
号	169
発行年	1978
URL	http://hdl.handle.net/10097/15994

氏 名 (本籍) いそ 儀 べ 部 あき 明 ひこ 彦

学 位 の 種 類 農 学 博 士

学 位 記 番 号 農 第 1 6 9 号

学位授与年月日 昭和 5 3 年 4 月 1 3 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 ヘオホーバイドによる光過敏症成立
とそのメカニズム

論文審査委員 (主 査)

教授 木 村 修 一 教授 安 元 健

教授 金 田 尚 志

論文内容要旨

生物は、直接間接に何らかの形で光と密接な関係をもちながら生命を維持し、そのリズムをうちつづけているといえよう。

生物と光との関係についてはその例にかぎりはないが食物成分の関与するものとして興味ある現象が知られている。すなわち、古くから、牧畜の盛んな欧米諸国では特殊な牧草を摂取して家畜が日光に敏感になり、皮膚炎を起こし、重症の場合には死亡するという疾病に悩まされてきた。日本では、東北地方に、アワビの内臓を食べさせるとネコの耳が落ちると言う伝えがあり、これを食べた人間でも烈しい皮膚炎と浮腫を起こしたという記録がある。橋本等はこの食中毒が光にあたるという条件でだけ起こる典型的な光過敏症であることを実験的に証明し、その原因物質として、クロロフィルの分解産物、ヘオホーバイドを分離した。最近、山田等は野沢菜漬やタカ菜漬をラットに投与し、タングステンランプ、あるいは、ケイ光燈で照射すると、そのラットに体重減少、耳や背の部分の壊死などがおこり、極端な場合には死亡することも観察し、その原因物質がクロロフィルの分解物質であるヘオホーバイドであることを報告している。また、*porphyrin* 類、*helianthrone* に近縁な植物色素、および *phenothiazine* 誘導体等による光過敏症を検討した Clare は、光に過敏になった動物が日光の下で示す症状は、最初、紅斑と瘙痒で、頭、耳、皮膚に水腫を伴い、はなはだしい場合は昏睡状態となり、数時間内に死亡する。死亡しなかったものでも数日後腫脹はひくが、大部分の皮膚は壊死状態となり、耳の先端はしばしば曲り、脱落することもあると述べている。

一般にこのような光照射下でのみ動物に過敏症などの障害を与える物質を光学的物質という。このような光過敏症をひき起こす原因物質は各種存在しており、生理学的にも興味のあるところであるが、食品や医薬品、あるいは、飼料等にこれらの物質が存在している例もあり、衛生的にも十分注意がなされる必要がある。

以上述べたように光過敏症およびその原因物質についての報告は必ずしも少くないが、そのメカニズムに関する報告は少なく、そのメカニズムは不明の点が多い。

そこで著者は食物成分と光という条件が密接に関与するヘオホーバイドによる光学的作用に注目し、この光過敏症成立の条件とそのメカニズムを明らかにする目的で本研究をおこなった。

第1章 ヘオホーバイド光過敏症の性質

普通一般に食している漬物中に含まれるヘオホーバイドによる光過敏症がいかなる条件で

発現するか、また、動物の種類によってそれに対する応答が異なるか否かを検討した。

第1節 光過敏症の発現と種と性による違いの検討

ヘオホーバイドによる光過敏症発現をウィスター系雌ラットを用いて確認し、ついで、このような症状が他の動物にも生ずるか否か、また、雌雄によって違いがあるかどうかを検討した結果、dd系マウス、C57BL/6Jマウス、マストミス、ハムスター、ウィスター系ラットなどの齧歯動物の場合、雌雄すべて、光過敏症をひきおこすことが明らかとなった。(Table. 1)

Table 1. Development of hypersensitivity in different species

Species	Sex	Dose	Survival time
dd-Mouse(3)	♂♀	1mg/0.1ml(DMSO)/30gB.W.	2,3hrs
C57BL/6J Mouse(3)	♂	1mg/0.1ml(DMSO)/30gB.W.	2,3hrs
Mastomys(3)	♂	3mg/0.3ml(DMSO)/90gB.W.	3,4hrs
Hamster(3)	♂	3mg/0.3ml(DMSO)/90gB.W.	3,4hrs
Rat(3)	♂	5mg/0.5ml(DMSO)/150gB.W.	5,6hrs

(): Number of animal

Condition: Light; 10,000Lux

Temperature; 25°C±1

Dose; Pheophorbide 1mg/30g Body Weight

第2章 ヘオホーバイド光過敏症成立条件の定量的検討

ヘオホーバイドによる過敏症発現のメカニズムを解明する上で、その過敏症成立の条件を定量的なレベルでおさえる必要があるので、その条件を検討する目的で以下の実験をおこなった。

第1節 光過敏症発現におよぼす光照射時間の影響

ヘオホーバイド 5 mg / 0.5 ml (DMSO) を体重約 150g のラット腹腔に注入後、0.5,

1, 2, 3, 4, 5 および 6 時間, 照射をおこなったところ, 0.5, 1, 2, 3 および 4 時間照射ラットはなんの異常も認められなかったが, 5 および 6 時間照射ラットは照射後それぞれ 5 時間, 3 時間後に死亡した。

第 2 節 光過敏症発現におよぼすヘオホーバイド投与から照射までの暗時間の影響

ヘオホーバイド 5 ~~mg~~ / 0.5 ml (DMSO) を体重約 150g のラット腹腔に注入後, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 および 6 時間暗所で飼育し, それぞれの暗所飼育時間後, 5 時間の光照射をおこなったところ 0.5, 1, 2, 3, 4 および 5 時間暗所飼育ラットは, それぞれ, 5, 5, 5, 6, 6 および 6 時間後に死亡した。

すなわち, 光照射時間, 非光照射時間の長短などが症状発現にとって重要な因子であることが推測された。

第 3 節 光感受性部位としての眼球, 体毛の役割

光過敏症の実験において, ラットが光を感受する部位として考えられるのは, 眼球と皮膚である。そこで両者が光過敏症にどの程度影響しているのかを検討するため, 両眼角膜破壊, ラットの背の毛を約 1/2 除毛等をおこない検討を加えた。

両眼角膜破壊したラットにヘオホーバイドを注入し, 光照射をおこなったところ, 無処置のラットとはほぼ同じ経過で死亡したことから, 光感受性に, とくに, 眼球が大きな役割をもっているわけではないことが示唆された。

また, ラットを脱毛した場合, 死亡時間の短縮が観察されるかどうか検討したが, この条件では死亡時間の短縮は認められなかった。

第 3 章 ヘオホーバイドによる光過敏症死の観察

第 1 章, 2 章までに, ヘオホーバイドによる光過敏症死の性質と成立条件について, とくに過敏症の発現と光照射の時間, 時期などについて検討してきたが過敏症の症状がショック死様を呈することから, その症状の実態を知る目的で心機能の変化を観察するとともに, 血清電解質の変動について検討した。

第 1 節 心機能の変化について

心機能の変化をみるため心電図の測定をおこなったところ, ヘオホーバイド投与後, 光照

射下におかれたラットのそれはP波とQRS波との間に一定の位置関係がみられる正常なパターン (Fig. 1) と異なる完全房室ブロックを示す心電図が得られ (Fig. 2), 死亡直前には, Fig. 3のように, P波が消失し, 幅の広い, QRS波が不規則に出現し, 高カリウム血症の時に得られる心電図とよく一致していた。

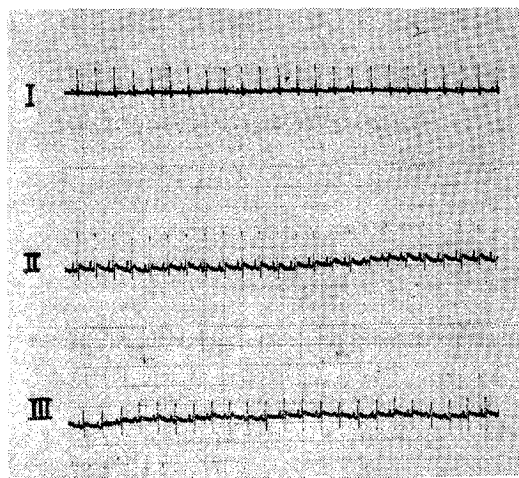


Fig.1 Electrocardiograms of normal rat.

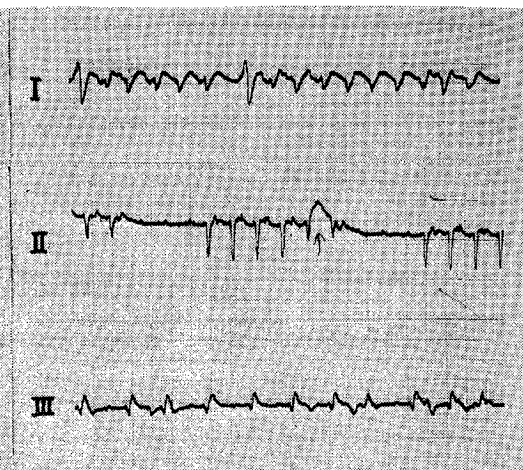


Fig.2 Electrocardiograms of rat under the atrio-ventricular block (5 hr and 30 min later)

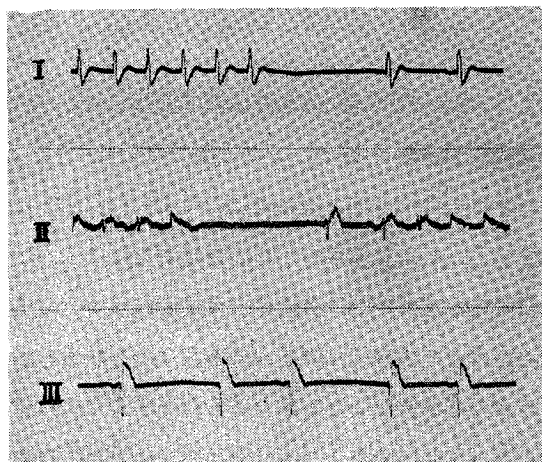


Fig.3 Electrocardiograms of rat under similar Hyperkalemia (before death)

第2節 血清電解質の変動について

上記、心電図測定の結果、光過敏症ラットにおける著明な心筋傷害が確認された。そして、心電図の変化のパターンが血清電解質の異常からくる可能性が示唆され、また、腹水貯留もみられることから血清電解質の異常が推定された。そこで、光過敏症ラットにおける血清電解質の測定をおこなった。

その結果、血清電解質のうち、カリウムの上昇がもっとも大きいことがわかった。すなわち、カリウムアンバランスがラットにみられたようなテタニー症状をあらわす大きな原因になっていると思われる。(Table. 2)

Table 2. Quantitative analysis of serum electrolytes

	Na	K	Cl	Ca	P	Mg
Control	136±8.3 ⁺	5.3±0.22	102±15	9.9±0.97	7.9±0.9	3.7±0.3
Tested	133±6.8	6.9±0.24	100±13	9.7±0.93	11.6±0.5	3.4±0.4

Na, K, Cl : mEq/l ; Ca, P, Mg : mg/dl
+ Mean ± SD(5 rats)

第4章 投与されたヘオホーバイドの生体内挙動について

— 組織学的検索 —

前章までに、漬物中のヘオホーバイドによる光過敏症の実態を明らかにするためさまざまな面から検討をすすめてきた。しかしながら、この物質が生体内でいかなる挙動をとっているかについては何の手がかりもえていないといえよう。ヘオホーバイドの生体内での挙動、すなわち、その吸収、生体内での移行、臓器への蓄積などを知ることはこの物質の作用のメカニズムを探究するうえでも重要なことと思われる。そこで、ヘオホーバイドにケイ光性があることを利用し、ラット体内分布をケイ光顕微鏡を使用して観察し、さらに、光過敏症によって各組織にはどのような変化が認められるのかを光学顕微鏡を用い検討した。

第1節 ケイ光顕微鏡による観察

ヘオホーバイドにケイ光性があることを利用し、微量でも検出できるケイ光顕微鏡を用いて、その体内分布を明らかにすることを試みた。

その結果、大網膜、脾臓、腹水にヘオホーバイドが比較的多く取り込まれ、また、存在していることが確認された。大網膜、脾臓に多くとり込まれていることから、ヘオホーバイドは網内系細胞によって貪食されているものと考えられる。

第2節 光学顕微鏡による観察

ケイ光顕微鏡の観察によっていくつかの臓器組織にヘオホーバイドが取り込まれていることが明らかになったが、そのような組織における変化をくわしく検討するために光学顕微鏡による組織学的検索を行った。

その結果、脾臓においてとくに、著しい変化が認められ、リンパ濾胞のくずれ、細胞の崩壊が顕著であること、また、この崩壊細胞は濾胞内（白髄）および赤髄内の網内系細胞で貪食されている。さらに、赤血球とヘオホーバイドも貪食されている所見がえられた。これらの結果から、ヘオホーバイドはわずかながら腸から吸収され、リンパ管を介して静脈を通り全身へ循環されていることがわかった。

第5章 ヘオホーバイドによる光過敏症の血液像

すでに述べたように光過敏症の典型としてのショック様死が血清電解質の異常と関連していることが明らかになり、血液像の変化の中に光過敏症発現のメカニズムがかくされている可能性が示唆された。

そこで、本章では、とくに血液像からみた光過敏症の実態をさぐり、その発現のメカニズムを追究した。すなわち、セロトニン量、血管透過性、血清中酵素活性等の動態を検索し、一方、ヘオホーバイドが赤血球毒として作用している可能性をたしかめるため、赤血球の変化、とくに、赤血球膜に対する影響を検討した。

第1節 血中セロトニン量、血管透過性におよぼす影響。

一般に炎症性部位においてヒスタミン、セロトニンなどの量が上昇するという報告がある

が、ヘオホーバイドによる光過敏症という現象がはたして炎症性の過敏症か否かを判定するため、血中セロトニンの定量を行なった。また、炎症組織における血管透過性の亢進が知られていることより、この事実についても検討を加えた。

その結果、セロトニンの量は光過敏症系において多少上昇はしているが、血管透過性の亢進は認められなかった。このことより、ヘオホーバイドによる光過敏症には、起炎性の関与は少ないものと思われる。

第2節 血清中酵素活性の検討

ヘオホーバイドによる光過敏症発現にさいし、肝あるいは心臓の組織学的損傷の有無を知る目的で、肝疾患、心筋梗塞等の場合に変動する GOT, GPT, AL-p, LDH等の検討をおこなった。(Table. 3)

Table 3. Comparison of the activities on the various serum enzymes between the control and tested animals

	GOT	GPT	AL-p	LDH	ZTT	TTT
Control	177±33.4	39±6.7	27.5±9.0	1743±155	3±2	5±2
Tested	578±34.7	123±16.7	12.2±3.3	4890±209	4±2	5±2

Control (non administration, non irradiation)

Tested (P.P.* administration, $h\nu^{**}$ irradiation)

Average of 3 rats

* : pheophorbide, P.P. administration dose : 3mg/0.3ml(DMSO)

** : 10,000 Lux for 5 hrs

Table. 3に示したように、GOTの上昇がみられ、肝実質の障害よりも心筋傷害の可能性の方が大きいと思われた。おそらく、細胞膜の脆弱化が起こり、細胞質の漏出により、酵素活性の上昇がみられたものと考えられる。

第3節 過敏症動物血球のジアルール酸に対する溶血度

第3章で述べたように、光過敏症発現時に血清カリウムレベルの異常上昇が観察され、その原因として溶血の可能性が考えられるのでこの点を検討するため本実験を行った。

Table. 4に示したように、ヘオホーバイド投与、光照射系において著しい溶血が観察された。これらのことはヘオホーバイドは光の存在下では赤血球毒として働いている可能性を示唆している。なお、前章までの実験結果とあわせ考えると、ヘオホーバイドは膜系一般への傷害作用があることがうかがえ、光過敏症によるラットの死が極めて急性であることからみて、血清カリウムの上昇が心筋への傷害と関連している可能性が強いと推測される。

Table 4. Hemolytic values with dialuric acid

Experimental system	P.P. Administration R ₂ Irradiation	P.P. Administration kept in dark	R ₂ Irradiation	Control non administration non irradiation
Hemolysis (%)	21.8±3.7 ⁺	2.5±0.5	3.4±0.7	3.3±0.7

P.P. : Pheophorbide

P.P. administration dose : 3mg/0.3ml (Dimethyl sulfoxide)

R₂ : 10,000 Lux for 5 hrs

+ : Mean±SD (3 rats)

第4節 光過敏症動物のヘマトクリット値、上清ヘモグロビン量の検討

これまでの実験から、光照射下では、ヘオホーバイドが赤血球毒として働くことが分かったので、さらに、この点を詳細に検討するため本実験をおこなった。すなわち、光照射およびヘオホーバイド投与されたラットについてヘマトクリット値を測定した。

また、溶血の確認として過敏症血液上清中に含まれるヘモグロビンの量を検討した。

その結果、ヘオホーバイド投与の光照射系において、ヘマトクリット値の異常な高い値が得られ、ほとんど血球層と血清層との分離が不可能なほどであった。(Table. 5)

Table 5. Comparison of the hematocrit value between the photosensitized and control rats

	Control	Tested
Ht	48.5 \pm 3.4	92.0 \pm 5.7

光照射下においてヘオホーバイドは赤血球膜に作用して、これを破壊し、赤血球の内容物を流出させ、血球、血清の分離を悪くしたものと考えられる。

第5節 赤血球膜とヘオホーバイドとの結合性

光存在下でのヘオホーバイドの赤血球溶血作用が明らかになったので、その反応の実態を知るため赤血球膜とヘオホーバイドとの結合について検討した。すなわち、ヘオホーバイド添加、不添加赤血球を水洗していく過程において、ヘオホーバイドがどの程度赤血球膜に結合しているのかを検討するため、水洗後の赤血球膜に結合しているヘオホーバイドを定量した。1回水洗後ではほぼ同量が残存していたが、水洗回数をふやし、10回水洗までおこなったところ、照射系の方が非光照射系の約2倍近くのヘオホーバイドの残存がみられた。

これらのことから、赤血球膜とヘオホーバイドの結合を光照射が促進している可能性が考えられた。(Table. 6)

Table 6. Amount of P.P. retained on red blood cell ghost after washing

washing times	Light		Dark	
	Hb	P.P.	Hb	P.P.
after first washing	2.89g/dl	0.523	3.78g/dl	0.534
after tenth washing	0.096g/dl	0.154	0.082g/dl	0.064

Hb : Hemoglobin

P.P.: Pheophorbide (O.D. at 665nm)

第6章 ヘオホーバイド光過敏症発現のメカニズム

前章までに、赤血球膜が光照射下でヘオホーバイドの作用で破壊、溶血反応を呈することが確認されたが、この場合、赤血球膜にどのような変化がおこっているかを検討するため本章では赤血球膜脂質を指標として、膜の変化を観察するとともに、膜にそのような変化を起こすメカニズムを追究する目的で、光過敏症発現時のフリーラジカル生成の可能性を検討した。さらに、これらの結果をふまえ、ヘオホーバイドによる光過敏症成立とそのメカニズムの推定をおこなった。

第1節 赤血球膜脂質にたいする影響

これまで、ビタミンE欠乏、あるいは、酸化などによって赤血球が溶血しやすい状態にあるときは赤血球膜の構成脂質に過酸化脂質の増加を示唆するといわれるTBA値の増加が知られている。光照射下においてヘオホーバイドが赤血球毒となって赤血球の溶血作用をおこすことがこれまでの実験で明らかになったので、光過敏症成立時においては膜脂質にいかなる変化が起っているのかを検討するため、この場合の赤血球膜脂質のTBA値を検討した。

その結果、赤血球膜成分にヘオホーバイドを添加し、さらに、光照射をおこなった系のTBA値は他の系と比較して著しく高い値を示した。このことよりヘオホーバイドは光照射下において赤血球膜の脂質の過酸化反応を促進していることが明らかになり、このことが溶血にとって重要な因子であることが確認された。

第2節 赤血球膜脂質の脂肪酸パターンの変化

前節において脂質への影響のきわめて大きいことが分かったので赤血球膜の全脂質を抽出し、その脂肪酸パターンを検討した。また、膜脂質中、生理的にリン脂質の役割が重要であることより、リン脂質の変化を *in vitro* で検討した。

Table. 7, 8に示したように、全脂質、リン脂質ともにC 20:4 (アラキドン酸)の顕著な減少が認められた。また、抽出したリン脂質にたいする影響を観察した実験においても、全脂質、リン脂質の場合と同様顕著な差異がアラキドン酸に表われている。(Table. 9)

Table 7. Effects of P.P. under irradiation on fatty acids composition of total lipids in red blood cell membrane.

F.A.	I (%)	II(%)	III(%)	IV(%)
14:0	0.4	0.4	0.3	0.6
16:0	40.4	38.5	39.9	45.2
1	2.6	3.1	2.6	7.0
18:0	12.5	13.7	14.4	13.2
1	11.8	11.7	11.7	15.7
2	9.2	8.8	8.3	9.4
20:4	20.1	20.2	19.2	8.2
22:4	1.5	1.7	1.3	0.7
5	1.3	0.7	1.0	-
6	1.8	1.1	1.2	-

I : Membrane

II: Membrane + *AP*

III: Membrane + P.P.

IV: Membrane + P.P. + *AP*

Membrane : ca. 5g

P.P. : 5mg

AP : irradiation 10000Lux, 5hrs

Table 8. Effects of P.P. under irradiation on fatty acids composition of phospholipids in red blood cell membrane.

F.A.	I (%)	II(%)	III(%)	IV(%)
14:0	0.8	0.3	0.4	0.7
16:0	41.4	39.3	38.7	48.9
1	3.3	2.6	2.8	4.3
18:0	10.8	12.1	12.1	13.6
1	9.8	11.8	11.4	9.9
2	8.6	8.2	8.4	6.9
20:4	19.8	20.1	20.6	12.6
22:4	2.8	2.3	2.3	1.4
5	1.3	1.7	1.6	1.0
6	1.4	1.7	1.6	0.8

I : Membrane

II: Membrane + *AP*

III: Membrane + P.P.

IV: Membrane + P.P. + *AP*

Membrane : ca. 5g

P.P. : 5mg

AP : irradiation 10000Lux, 5hrs

Table 9. Effects of P.P. under irradiation on fatty acids composition of phospholipids

F.A.	I (%)	II(%)	III(%)	IV(%)
14:0	0.3	0.3	0.2	9.0
16:0	29.4	32.6	38.5	43.0
1	3.0	3.7	2.1	3.5
18:0	15.3	17.6	13.9	19.3
1	12.8	15.0	11.4	8.1
2	9.0	8.8	8.1	3.9
20:4	25.3	17.2	21.1	4.6
22:4	1.7	1.2	1.5	2.9
5	1.2	1.3	1.0	2.0
6	2.0	2.2	2.1	3.5

I : PL

II: PL + *AP*

III: PL + P.P.

IV: PL + P.P. + *AP*

PL : Phospholipids in red blood cell
membrane, 15mg

P.P.: Pheophorbide, 5mg

AP : irradiation 10000Lux, 5hrs

このように膜の構築材料であるところのアラキドン酸の分解は当然、膜の物理的性質に強く影響を与えているものと思われる。

第3節 赤血球膜脂質の安定性にたいする V・E, CoQ の影響

これまで光照射下においてヘオホーバイドが赤血球膜成分とくに脂質成分に酸化的な変化を与え、溶血をおこすことを明らかにしてきた。本節では、一般に V・E, CoQ などが膜脂質の安定化をもたらす、抗酸化作用のあることが認められていることより、V・E, CoQ がこのような状態にある赤血球膜の安定化にどれだけ防御効果をもつかを検討することにした。

その結果、V・E, CoQ の存在は前節にみられたようなアラキドン酸の分解を防いでい

ることが確認された。(Table. 10)

Table 10. Effects of V.E and CoQ on fatty acids
composition of total lipids in red blood
cell membrane

F.A.	I(%)	II(%)	III(%)	IV(%)
14:0	0.4	0.4	0.4	0.6
16:0	33.6	34.8	33.4	45.2
1	2.9	2.6	2.8	7.0
18:0	15.0	17.5	17.9	13.2
1	14.1	14.2	14.1	15.7
2	10.0	9.4	9.1	9.4
20:4	21.6	19.7	20.9	8.2
22:4	1.1	0.7	0.7	0.7
5	0.6	0.4	0.4	-
6	0.6	0.4	0.4	-

I : Membrane

II : Membrane + P.P. + γ + V.E

III : Membrane + P.P. + γ + CoQ

IV : Membrane + P.P. + γ

Membrane : ca. 5g ,

P.P. : 5mg

V.E : 4mg

CoQ : 4mg

γ : irradiation 10000Rex. 5hrs

さらに, V. E, CoQ 存在下において, 溶血反応が抑制されるものかどうか検討をおこなったところ, Table. 11に示したように, V. E, CoQ 存在系において溶血作用を防御していることが観察された。

第4節 光照射下におけるヘオホーバイドのフリーラジカル生成について

さきに, 光照射下で赤血球膜とヘオホーバイドの結合が促進されることを示したが, この結合の仕方は不明である。しかし, 一般に言われているところの, 弱い結合をしているものと考えられる。このような状態において, 両者間にいかなる反応が生起しているのかを知る目的でESR (Electron spin resonance の略) を用い, これらの系でのフリ

Table 11. Effects of V.E and CoQ on red blood
cell membrane stability

Conditions	Light(%)	Dark(%)
1. RBC + DMSO + VE + P.P.	36.0	32.6
2. RBC + DMSO + CoQ + P.P.	32.8	28.7
3. RBC + DMSO + P.P.	89.8	22.2
4. RBC + DMSO	7.0	9.5

RBC : Red blood cell, 5ml

P.P.: Pheophorbide, 5mg/0.5ml (DMSO)

V.E : 4mg

CoQ : 4mg

ーラジカル生成を測定した。

Fig. 4 に示したように、光照射下においてのみヘオホーバイドは中心磁場 3, 250 ガウスの位置に g 値, 2.003 をもつ単一なシグナルをもつことが観察された。非光照射系において、このシグナルが観察されなかったことより、このシグナルこそ光力学作用にとって重要なフリーラジカルであろうと推定される。



Fig. 4. ESR spectra of pheophorbide under different
experimental conditions.

第7章 総 括

以上までの実験結果をまとめ、ヘオホーバイドによる光過敏症のメカニズムを推定した。

すなわち、Fig. 5に示すごとく、まず最初にヘオホーバイドが組織学的追求により明らかなように、大網膜に取り込まれ、ヘオホーバイドが脂溶性であることから、リンパ組織に吸収され、リンパ管、静脈、右心房を経て、肺臓、左心房、全身へと循環する。毛細血管にヘオホーバイドが存在する時（体表面に近く存在する時）、可視光線による光照射を受け、

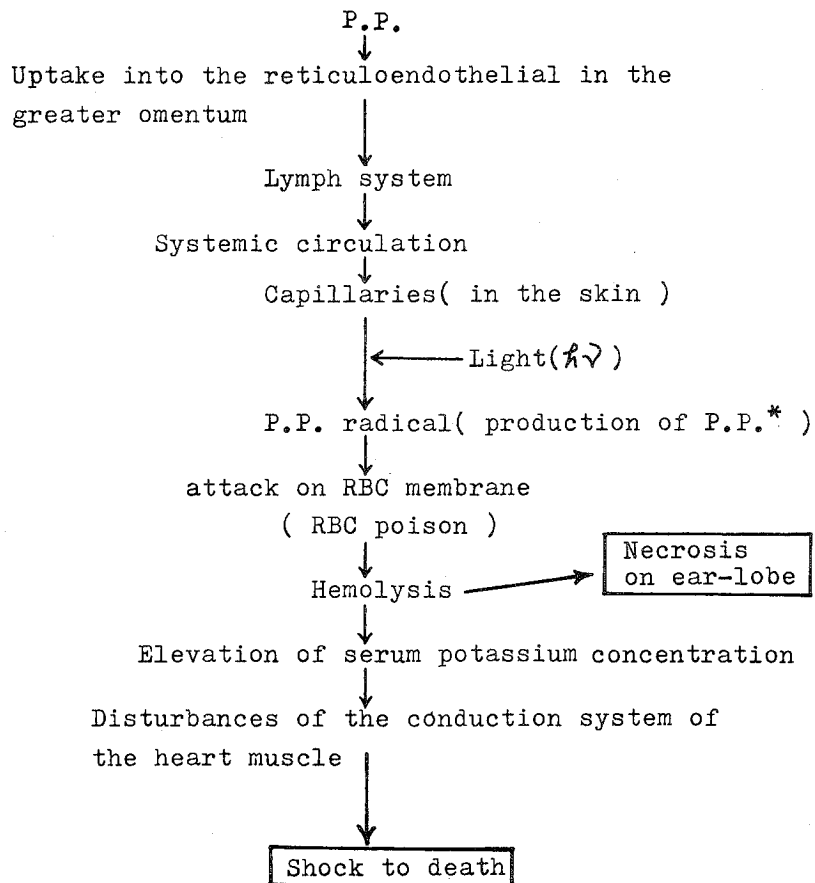


Fig. 5. Scheme of hypersensitivity by photodynamic agent and its physiological mechanism.

そこで光増感反応をおこし、ヘオホーバイドがフリーラジカルを生成する。このフリーラジカルが赤血球毒あるいは組織の細胞毒となり、とくに赤血球膜構成成分である脂質に変化

を与え、過酸化脂質の生成をもたらす。この結果赤血球膜の脆弱化がおこり、溶血作用を呈し、赤血球の内容物、とくに、カリウムの漏出をきたし、血清カリウムが上昇し、この上昇カリウムが心筋に作用し、心臓の刺激伝導系傷害をひきおこし、ラットの死につながったものと考えられる。一方、光力学作用が比較的弱いときは、ショック様の死がみられず、末梢毛細血管内での溶血、血液の凝固などの結果、組織の壊死をもたらすものと考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

クロロフィルの分解産物であるヘオホーバイドが光過敏症をひき起すことは、すでに知られていたが、その発症成立のメカニズムについては、未だ明らかにされていない。

本論文は、実験動物ラットを用いて、ヘオホーバイドによる光過敏症成立の条件を定量的に検討し、そのメカニズムを明らかにしようと試みたものである。

著者はまず、腹腔内にヘオホーバイドを注射したときに起る急性の光過敏症による死の成立条件を明らかにするとともに、少量のヘオホーバイドを光照射下で長期間投与したときには耳殻などの皮膚にえ死を含む炎症のおこることを実験的に確認した。

つぎにヘオホーバイドの腹腔内注射による急性の光過敏症死の実態をつかむ目的で心電図による解析を行い、高カリウム血症によるショック死の像とよく一致していることを見出した。血清電解質の測定結果からもこの光過敏症死がカリウム上昇によるショック死である可能性を示した。

著者はまた、投与されたヘオホーバイドが、どのような生体内運命をたどるかを組織学的な手段で検討し、とくに脾臓に赤血球の貧食像などの著しい変化を見出し、血清酵素活性の変動のパターンからも、このショック死が心筋障害によるものであることを示唆した。

急性の光過敏症を起した動物では、著しい溶血の起っている血液像が認められることから、著者は、ヘオホーバイドによる急性光過敏症死には、溶血という現象がもっとも重要な役割を果たしていることを推定した。そこで著者は、この仮説を明らかにする目的で、とくに赤血球膜にたいする光過敏作用について、*in vivo*ならびに *in vitro* において検討した結果、赤血球膜脂質のTBA値が上昇するとともに脂質中に含まれる高度不飽和脂肪酸とくにアラキドン酸含量に著明な変化のあることを見出した。

なおこの変化は、ビタミンEなどの抗酸化物質のあらかじめの投与によって防ぎうること、さらにまたヘオホーバイドに光を照射したときのESR (Electron Spin Resonance) 像によりフリーラジカルの生成が認められることながら、光照射下でヘオホーバイドは膜の脂質成分に酸化的な作用をおよぼし、この作用を介して膜の脆弱化あるいは崩壊をもたらすのであろうと推論した。

著者はまたマイルドな条件下での皮膚症の発生についても組織学的な検索を試み、溶血を主体とする細胞の崩壊が、微小循環系の損傷をもたらし、これが炎症やえ死を起すものであると推論した。

以上本論文はヘオホーバイドの光過敏症成立のメカニズムに新しい知見を加え、食品、医薬品などに含まれる光過敏症誘起物質の作用機序の解明に関しても多くの示唆を与え、貢献するところが大きく、農学博士の学位を授与するに値するものと判定した。